

Odrębności w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet

Gender-related differences in the management of arterial hypertension in women

Summary

In case of female patients, because of estrogens' protective influence, cardiovascular complications appear in average 10 years later than in case of men. Appropriately, problem of arterial hypertension in case of young and middle-aged population is also more pronounced in men than women. Nevertheless, after the menopause number of hypertensive women quickly rises and in the population of patients above 60 years old arterial hypertension is even more frequent in case of female than male gender. Guidelines for the non-pharmacological and pharmacological management of arterial hypertension, its classification and therapeutic goals are the same for the non-pregnant women as for the general population. According to the guidelines, each drug from the five main groups of antihypertensives can be used as a first choice treatment, the individual health status and concomitant disorders should be taken into consideration while deciding. In recent metaanalyses and most of the up to date large clinical trials no significant differences were found between sexes in the strength of hypotensive effect, neither in the risk reduction achieved with specified antihypertensive agents. Still the obvious anatomic and physiological differences between sexes cannot be disdained as they may have an impact on effectiveness and safety of the antihypertensive treatment. An important issue is also the age of a woman with hypertension. Theoretical premises exist, confirmed by results from singular clinical studies, that in case of women in their childbearing age the optimal treatment would be with the use of calcium channel blockers (because of their stronger in women than in men hypotensive effect) or

β -blockers (influencing the sympathetic activity — an important patophysiological pathway in case of young patients). Agents influencing the renin–angiotensin–aldosterone system such as angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I) or angiotensin II receptor blockers (ARB) can be used safely only together with effective contraceptive methods. In case of women after the menopause the best option seems to be monotherapy or polytherapy with: ACE-I or ARB (no negative impact on glucose or cholesterol level, positive influence on the heart and vessel wall remodeling, significant decrease in the number of complications), diuretics (to overcome the problem of fluid retention) and calcium channel blockers (good hypotensive effect, stronger in women than men). In women the risk of stroke is bigger than the risk of ischemic cardiac complications compared with the male population, though also mainly those three groups of drugs are indicated. There is a lack of properly designed, large clinical trials focused on the problem of gender-related differences in the effectiveness and safety of antihypertensive treatment. Accessible data origin mainly from metaanalyses and *post-hoc* analyses of the studies in which women are largely outnumbered by male patients.

key words: arterial hypertension, antihypertensive treatment, women, gender-related differences

Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 5, pages 349–361.

Adres do korespondencji: lek. Ludwina Szczepaniak-Chicheł
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–59; faks: (061) 854–90–86
e-mail: szczepaniak-chichel@o2.pl

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wartości ciśnienia tętniczego — różnice między płciami

Wartości ciśnienia tętniczego i częstość nadciśnienia tętniczego wzrastają wraz z wiekiem niezależnie od płci, natomiast dynamika i tempo tego wzrostu są różne u kobiet i mężczyzn.

Na podstawie danych z badania *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) stwierdzono, że w przypadku młodych dorosłych i osób w średnim wieku wartości **skurczowego ciśnienia tętniczego** (SBP, *systolic blood pressure*) pozostają wyższe u płci męskiej, natomiast w populacji powyżej 60. roku życia SBP jest wyższe i szybciej wzrasta z wiekiem u kobiet. W rezultacie połączwszy od 7 dekady życia częstość występowania nadciśnienia jest większa u kobiet niż mężczyzn [1–3]. Wyniki badania *Framingham Heart Study* dowodzą, że 80% kobiet mających co najmniej 80 lat ma zbyt wysokie ciśnienie tętnicze lub jest leczona hipotensyjnie [4]. Największa częstość nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej występuje u kobiet rasy czarnej powyżej 75. roku życia — ponad 75% z nich ma za wysokie wartości ciśnienia tętniczego [5].

Wartości ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) w populacji wzrastają do około 60. roku życia podobnie u osób obojga płci, natomiast w późniejszym wieku zaczynają stopniowo maleć — prawdopodobnie na skutek zmian w podatności aorty i dużych naczyń tętniczych. Średnie wartości DBP pozostają przez cały okres dorosłego życia nieco niższe u kobiet w porównaniu z mężczyznami w tym samym wieku. U mężczyzn w średnim wieku obniżenie DBP poniżej 90 mm Hg wiąże się z większą śmiertelnością sercowo-naczyniową niż ma miejsce w przypadku utrzymywania się DBP nieco powyżej normy (w zakresie 90–99 mm Hg). U kobiet to zjawisko „krzywej J” nie występuje. U płci żeńskiej stwierdza się linearną zależność między wartościami ciśnienia zarówno SBP, jak i DBP a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [6, 7].

Wpływ menopauzy na wartości ciśnienia jest przedmiotem kontrowersji. W przekrojowych badaniach populacyjnych, w przeciwieństwie do badań długofalowych, wykazano istnienie związku między menopauzą a wzrostem ciśnienia tętniczego. Według wyników badania NHANES III wzrost ciśnienia po 60 roku życia jest u kobiet większy niż u osób młodszych. Z kolei w badaniu Staessena i wsp. wykazano 4-krotny wzrost częstości występowania nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie pomenopauzalnym w porównaniu z okresem przed menopauzą (40% v. 10%, $p < 0,01$). Po wykluczeniu wpływu takich czynników, jak wiek czy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) nadciśnienie tętnicze nadal występowało ponad 2-krotnie częściej w grupie kobiet po menopauzie niż w grupie przed menopauzą [8]. W badaniach prospektywnych stwierdzono, że kobiety po menopauzie mają wyższe o 4–5 mm Hg wartości SBP niż w okresie przed- i okołomenopauzalnym. Również związany z wiekiem wzrost ciśnie-

nia tętniczego w przeliczeniu na okres 10 lat jest o 5 mm Hg większy u kobiet po menopauzie niż w dwóch pozostałych grupach. Z tego względu obecnie uważa się, że wzrost ciśnienia, zwłaszcza SBP, stwierdzany u kobiet w bardziej zaawansowanym wieku, jest przynajmniej częściowo związany z wyczerpaniem czynności hormonalnej jajników. Szacuje się, że u kobiet dochodzi do pojawienia się chorób układu sercowo-naczyniowego ze średnio 10-letnim opóźnieniem względem mężczyzn [4].

Wyniki badań dowodzą, że kobiety częściej wiedzą o swoim nadciśnieniu i chętniej się leczą, ale nie znajduje to odzwierciedlenia w stopniu kontroli ciśnienia tętniczego [9–11]. Dane z badania NHANES z lat 1999–2004 wykazały, że średnio 68% kobiet i 67% mężczyzn z nadciśnieniem wie o swojej chorobie, 58% kobiet i 52% mężczyzn przyjmuje leki z tego powodu, natomiast tylko u 62,5% kobiet i 66% mężczyzn wśród osób leczonych osiągnięto normalizację ciśnienia tętniczego. Stwierdzono, że osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia jest trudniejsze u osób starszych i — według danych z badania Framingham — nieco trudniejsze u kobiet niż mężczyzn [2, 5].

Uwarunkowania anatomiczne i fizjologiczne kobiet mające wpływ na wartości ciśnienia i skuteczność leków hipotensyjnych

Odmienności w wartościach ciśnienia tętniczego, profilu hemodynamicznego u kobiet i mężczyzn oraz różnice w farmakokinetyce leków wynikają z anatomicznych i fizjologicznych różnic między płciami. Mniejsza masa ciała, niższy wzrost, mniejsze rozmiary narządów wewnętrznych, większy procent tkanki tłuszczowej powodują, że objętość dystrybucji leków w tkankach (poza preparatami lipofilnymi) jest u kobiet mniejsza niż u mężczyzn [12, 13]. Kobiety w porównaniu z mężczyznami mają niższy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) i klirens kreatyniny, co ma również znaczenie dla metabolizmu leków [13, 14].

Naturalne estrogeny mają działanie miorelaksacyjne, wazodylatacyjne i inotropowo dodatnie. Kobiety w wieku rozrodczym mają w porównaniu z mężczyznami większą podatność i reaktywność naczyń tętniczych, wyższą spoczynkową czynność serca (zwykle o 3–4 uderzenia/min w stosunku do mężczyzn), większą kurczliwość mięśnia sercowego, pojemność minutową i ciśnienie tętna, a niższy całkowity naczyniowy opór obwodowy i całkowitą objętość wewnątrznaczyniową w porównaniu z ich róż-

wieśnikami płci męskiej [15]. Wysiłek izometryczny powoduje u kobiet mniejszy wzrost ciśnienia tętniczego niż u mężczyzn. Po menopauzie (śr. ok. 45. roku życia) te różnice między płciami w hemodynamice układu krążenia zacierają się. U starszych kobiet wzrasta opór obwodowy, objętość wewnątrznaczyniowa jest prawidłowa lub maleje i pojawia się tendencja do niskich wartości aktywności reninowej osocza (PRA, *plasma renin activity*) [5, 16]. Menopauza to okres wygasania czynności hormonalnej jajników, dochodzi wówczas do nadmiernej produkcji hormonów przysadki mózgowej, wzrasta masa ciała, a jednocześnie w większości przypadków zmniejsza się aktywność fizyczna. Dodatkowo u kobiet wraz z wiekiem narasta również hiperinsulinemia i pogarszają się właściwości reologiczne krwi [17].

Stopień uwodnienia tkanek, PRA, objętość wewnątrznaczyniowa i ciśnienie tętnicze zmieniają się u kobiet w zależności od fazy cyklu menstruacyjnego — wysokie stężenia estradiolu wiążą się z zatrzymywaniem wody i sodu w organizmie. Odnosi się to również do okresów stosowania egzogennych hormonów płciowych w postaci doustnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej. Wzrost objętości wewnątrznaczyniowej podczas fazy lutealnej cyklu może mieć udział w patomechanizmie rozwoju nadciśnienia tętniczego u kobiet, jak również przyczyniać się do wzrostu ciśnienia tętniczego u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. W badaniach Karpanou i wsp. stwierdzono, że kobiety z nadciśnieniem tętniczym mają zwiększone stężenie testosteronu podczas owulacji, a podczas fazy lutealnej zwiększone stężenie testosteronu i PRA w porównaniu z pacjentkami z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Zaobserwowano, że u kobiet z nadciśnieniem i dużymi wartościami PRA ciśnienie krwi nie zmieniło się istotnie podczas cyklu (podobnie jak u kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia), natomiast u pacjentek z nadciśnieniem i niską PRA dochodziło do nocnego wzrostu wartości ciśnienia podczas owulacji. Wyniki te sugerują, że u kobiet z wysoką PRA wzrost wartości ciśnienia tętniczego może być indukowany przez układ RAA, natomiast u kobiet z niską PRA — w większym stopniu przez hormony płciowe. Wśród osób z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się wyższe wartości PRA u kobiet niż mężczyzn [5, 18].

Podwyższona aktywność układu współczulnego — czynnik częściej występujący w przypadku kobiet niż mężczyzn — predysponuje do wystąpienia hiperinsulinemii i zwiększa insulinooporność. Hiperinsulinemia jest czynnikiem silniej predysponującym do powstania nadciśnienia tętniczego u mężczyzn niż kobiet ze względu na ochronny wpływ estrogenów u płci żeńskiej. U kobiet wraz z wiekiem, wyga-

saniem czynności hormonalnej jajników, narastaniem szybciej niż u mężczyzn problemu nadwagi i otyłości (zwłaszcza brzusznej) — ochronny wpływ estrogenów jest szybko niwelowany [19].

Nadciśnienie tętnicze pierwotne i wtórne — różnice między płciami

U kobiet, tak jak i w całej populacji, nadciśnienie tętnicze w około 90–95% przypadków jest nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Udział czynników genetycznych (30–50%) względem środowiskowych w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest podobny u obu płci [20].

Większość postaci nadciśnienia tętniczego wtórnego również występuje z podobną częstością u mężczyzn i kobiet. Do wyjątków należą: zwężenie tętnicy nerkowej na tle dysplazji włóknisto mięśniowej, choroba Cushinga, guz choromochłonny nadnerczy, choroby tarczycy oraz choroby tkanki łącznej, w których proces zapalny obejmuje naczynia, czyli toczeń rumieniowaty układowy i twardzina uogólniona. Wymienione schorzenia prowadzące do nadciśnienia tętniczego wtórnego występują częściej u kobiet niż mężczyzn, natomiast kwestia płci nie wpływa na stosowane metody leczenia. Guz chromochłonny nadnerczy może się ujawnić po raz pierwszy podczas ciąży i wówczas stanowi duże zagrożenie dla życia matki i dziecka. Śmiertelność podczas ciąży w przypadku nieusuniętego wcześniej guza chromochłonnego sięga 50% [5, 21].

Specyficzne dla płci żeńskiej wtórne postacie nadciśnienia tętniczego to nadciśnienie występujące w zespołach policystycznych jajników i nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą. Te postacie nadciśnienia tętniczego nie są przedmiotem niniejszego opracowania.

U kobiet powodem zazwyczaj niewielkiego, ale zauważalnego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego może być również stosowanie doustnej antykoncepcji. W przypadku długotrwałego stosowania tych leków, zwłaszcza zawierających większe dawki hormonów (preparaty starszej generacji) i u kobiet powyżej 35. roku życia, palących lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego mogą one indukować utrwalone nadciśnienie tętnicze [21].

Leczenie niefarmakologiczne nadciśnienia tętniczego u kobiet

Zalecenia w wytycznych dotyczące modyfikacji stylu życia w terapii nadciśnienia tętniczego u kobiet są takie same, jak dla populacji ogólnej [22, 23]. Istot-

nymi elementami postępowania nefarmakologicznego są: redukcja nadmiernej masy ciała, regularna aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu i ograniczenie spożycia alkoholu do 1 jednostki dziennie, czyli 10–20 g alkoholu na dobę w przypadku kobiet (u mężczyzn dopuszczalna ilość to 20–30 g dziennie). Zalecaną dietą jest dieta programu DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) — bogata w warzywa i owoce oraz niskotłuszczowe produkty mleczne, z ograniczoną ilością sodu ($< 2,4$ g/d., czyli < 100 mEq/d.), a zwiększoną ilością potasu, z ograniczeniem cholesterolu i nasyconych kwasów tłuszczowych, o kaloryczności adekwatnej i nieprzekraczającej dobowego zapotrzebowania energetycznego pacjenta. Tak jak w populacji ogólnej, również u kobiet zalecenia co do modyfikacji stylu życia powinny dotyczyć wszystkich pacjentek, niezależnie od stopnia nadciśnienia tętniczego i stosowanego jednocześnie lub nie leczenia farmakologicznego. Według danych z dostępnych badań redukcja masy ciała i aktywność fizyczna są u kobiet częściej niż u mężczyzn, mimo tych samych zaleceń, niewystarczające. Z kolei ograniczenia dietetyczne, zwłaszcza ograniczenie podaży sodu odnoszą większy skutek w przypadku kobiet niż mężczyzn [24]. Stwierdzono, że ilość wydalanego z moczem sodu, adekwatna do podaży soli w diecie, jest lepszym predyktorem wartości SBP i DBP u kobiet niż mężczyzn. Dodatkowo tylko u kobiet stwierdzono istotną zależność między wskaźnikiem talia–biodra (WHR, *waist to hip ratio*) a stopniem zmian ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na redukcję sodu w diecie. Kobiety z androidalną budową ciała (WHR > 1) wykazywały, podobnie do mężczyzn, słabszą odpowiedź hipotensyjną na ograniczenie podaży sodu w diecie [25].

Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego u kobiet

Odmienności w farmakokinetyce leków hipotensyjnych u kobiet mogą wpływać na ich skuteczność w redukcji wartości ciśnienia tętniczego i częstość występowania działań niepożądanych leczenia u płci żeńskiej. W dotychczas przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że nie ma różnic między płciami we wchłanianiu leków ani w stężeniach białek wiążących leki we krwi. Istnieją natomiast różnice w aktywności enzymów wątrobowych biorących udział w metabolizmie wielu leków hipotensyjnych (np. cytochromu P450), jak również w aktywności przekaźników białkowych dla leków. Zmiany w stężeniu hormonów płciowych mające miejsce u kobiet podczas cyklu menstruacyjnego, w ciąży, jak również

podczas stosowania doustnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej nie pozostają bez wpływu na farmakokinetykę leków hipotensyjnych. Spowodowane jest to zmianą w stopniu uwodnienia tkanek i wielkości objętości wewnątrznaczyniowej, jak również faktem, że hormony te są metabolizowane przez te same szlaki enzymatyczne w wątrobie [14, 26]. Poniżej przedstawiono dane dotyczące poszczególnych podstawowych grup leków hipotensyjnych.

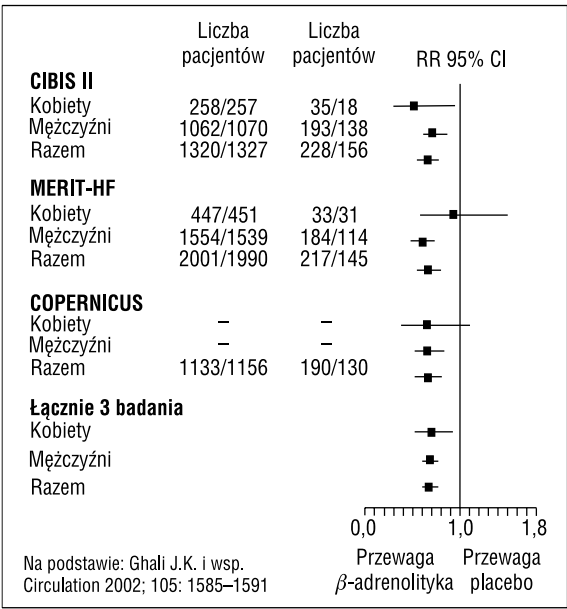
Beta-adrenolityki

U kobiet przyjmujących β -adrenolityki występują we krwi wyższe stężenia leków z tej grupy (o ok. 100% dla metoprololu, ok. 80% dla propranololu) niż u pacjentów płci męskiej, a efekt ich działania w postaci redukcji ciśnienia tętniczego i związanego z wysiłkiem wzrostu tętna jest większy niż u mężczyzn. Przyczyna takiego stanu rzeczy leży w mniejszej objętości dystrybucji u kobiet oraz większej u mężczyzn aktywności enzymów wątrobowych (CYP2D6) metabolizujących te leki. Dodatkowo wyniki badań doświadczalnych dowodzą, że niedobór estrogenów prowadzi do wzrostu liczby receptorów β_1 -adrenergicznych bez zmiany stopnia ich powinowactwa. Odpowiednia suplementacja lub fizjologiczne stężenie żeńskich hormonów płciowych u kobiet zapobiega takiej sytuacji [14].

Subanalizy pojedynczych dużych badań klinicznych dotyczących leczenia niewydolności serca, to jest *Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure* (MERIT-HF) i *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival* (COPERNICUS) nie wykazały istotnej redukcji śmiertelności u kobiet w przeciwieństwie do pacjentów płci męskiej, którzy stanowili większość w badanych populacjach [27, 28]. Jedynie w badaniu *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS II) korzyść z terapii u kobiet była istotna [29]. Dopiero metaanaliza badań z zastosowaniem β -adrenolityków wykazała, że stosowanie β -adrenolityków redukuje śmiertelność w niewydolności serca również u kobiet (ryc. 1) [30].

Leki blokujące układ RAA

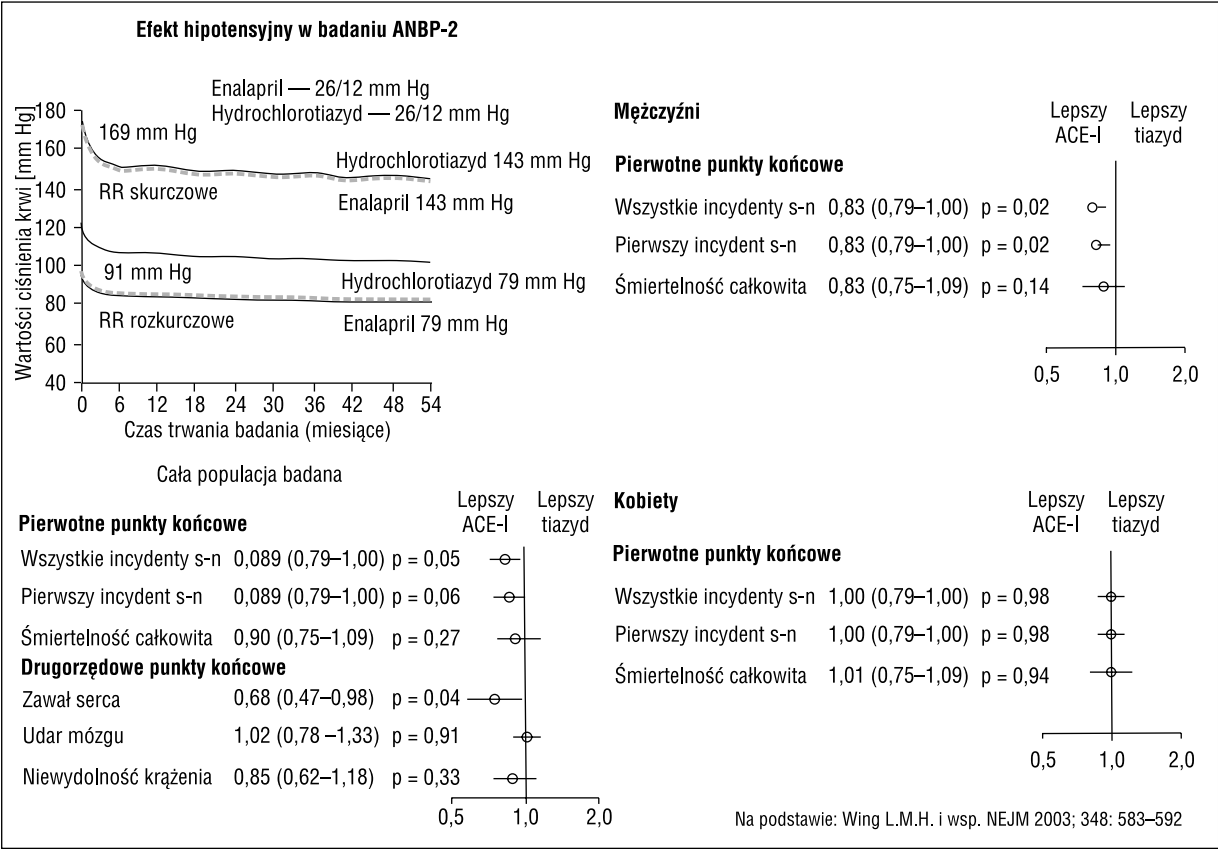
Estrogeny powodują wzrost stężenia angiotensyny II (AT II) i poprzez ujemne sprzężenie zwrotne hamują aktywność enzymu konwertującego (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), zmniejszając aktywność reninową osocza i ekspresję białek receptora dla AT II. Ten hamujący wpływ na układ RAA może być współodpowiedzialny za kardioprotekcyjne działanie endogennych żeńskich hormonów płciowych [31, 32]. Nie stwierdzono różnic między płciami w farmakokinetyce takich leków, jak lisinopril i kap-



Rycina 1. Wpływ β -adrenolityków na śmiertelność u kobiet z niewydolnością serca — wyniki metaanalizy trzech dużych badań klinicznych

Figure 1. Influence on mortality with use of β -blockers in women with heart failure — results of a metaanalysis of three large clinical trials

topril, natomiast w przypadku ramiprilu zauważono, że stężenia leku we krwi były większe u szczupłych kobiet. Wykazano, że redukcja ciśnienia tętniczego za pomocą różnych inhibitorów ACE (ACE-I) jest porównywalna u obu płci [14]. Porównanie enalaprilu z hydrochlorotiazdem w badaniu *The Second Australian National Blood Pressure Study* (ANBP-2) wykazało przewagę ACE-I nad diuretykiem w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego (bez redukcji śmiertelności całkowitej) przy porównywalnym efekcie hipotensyjnym, ale tylko u mężczyzn (ryc. 2) [33]. Z kolei wyniki badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) wskazują na podobną skuteczność perindoprilu w połączeniu z amlodipiną w leczeniu nadciśnienia tętniczego u obu płci [34]. Na podstawie metaanaliz z dotychczas przeprowadzonych badań wydaje się, że korzyści ze stosowania ACE-I w przypadku powikłań nadciśnienia, czyli niewydolności serca albo bezobjawowej dysfunkcji lewej komory serca, są mniejsze u kobiet niż mężczyzn. Z kolei wyniki badania HOPE sugerują, że skuteczność ACE-I w prewencji pierwotnej i wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych jest podobna u obu płci [35].



Rycina 2. Wyniki badania ANBP-2

Figure 2. Results from the ANBP-2 study

Spośród leków blokujących receptor AT_1 dla angiotensyny II jedynie w przypadku losartanu i telmisartanu stwierdzono różnice w farmakokinetyce w zależności od płci. Maksymalne stężenia tych leków we krwi były 2-krotnie wyższe u kobiet niż mężczyzn [14]. W badaniach oceniających skuteczność działania sartanów: w nadciśnieniu tętniczym (wyniki badania LIFE — 54% kobiet w populacji badanej i VALUE — odpowiednio 42%) [36, 37], w niewydolności serca (ELITE — 30%, Val-HeFT — 20% i CHARM — 31%) [38–40] oraz po zawale serca (VALIANT — 31% i OPTIMAAL — 29%) [41, 42] nie wykazano istotnych różnic między płciami.

W przypadku antagonistów aldosteronu dostępne dane nie wskazują na uwarunkowane płcią różnice w farmakokinetyce tych leków ani w ich efektywności działania (EPHESUS — 28% i RALES — 27% kobiet w populacji badanej) [43, 44].

Antagoniści wapnia

Niektóre leki z grupy antagonistów wapnia wykazują różnice w farmakokinetyce w zależności od płci. Odmienności wynikają prawdopodobnie z metabolizowania tej grupy leków przez cytochrom CYP3A4, który u kobiet ma większą aktywność niż u mężczyzn. Stwierdzono, że nifedipina jest lekiem, który osiąga w surowicy krwi kobiet niższe stężenia i jest szybciej metabolizowana niż u płci męskiej [45]. Podobnie jest w przypadku werapamilu podanego dożylnie, natomiast werapamil podany doustnie utrzymuje się w surowicy krwi dłużej u osób płci żeńskiej. U pacjentek powyżej 60. roku życia skuteczność hipotensyjna werapamilu wydaje się większa niż u osób młodszych, prawdopodobnie ze względu na związane z wiekiem spowolnienie jego metabolizmu. Wyniki badania z 2000 roku wykazały, że lek ten powoduje znacznie większą redukcję ciśnienia tętniczego u kobiet niż ma to miejsce u mężczyzn [46].

W badaniach klinicznych stwierdzono, że amlodipina i felodipina są skuteczniejsze u kobiet niż u pacjentów płci męskiej. Stosowanie amlodipiny w badaniu *Amlodipine Cardiovascular Community Trial* (ACCT) powodowało istotnie większą redukcję ciśnienia tętniczego u kobiet niż mężczyzn [47]. Z kolei w badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) leczenie felodipiną w połączeniu z innymi lekami hipotensyjnymi wykazało jednoznacznie spadek częstości zawałów serca u kobiet z najniższymi uzyskanymi wartościami DBP w porównaniu z pacjentkami z wyższym ciśnieniem, natomiast w grupie mężczyzn wystąpiła podobna tendencja, ale bez osiągnięcia istotności statystycznej [48]. W badaniu *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*

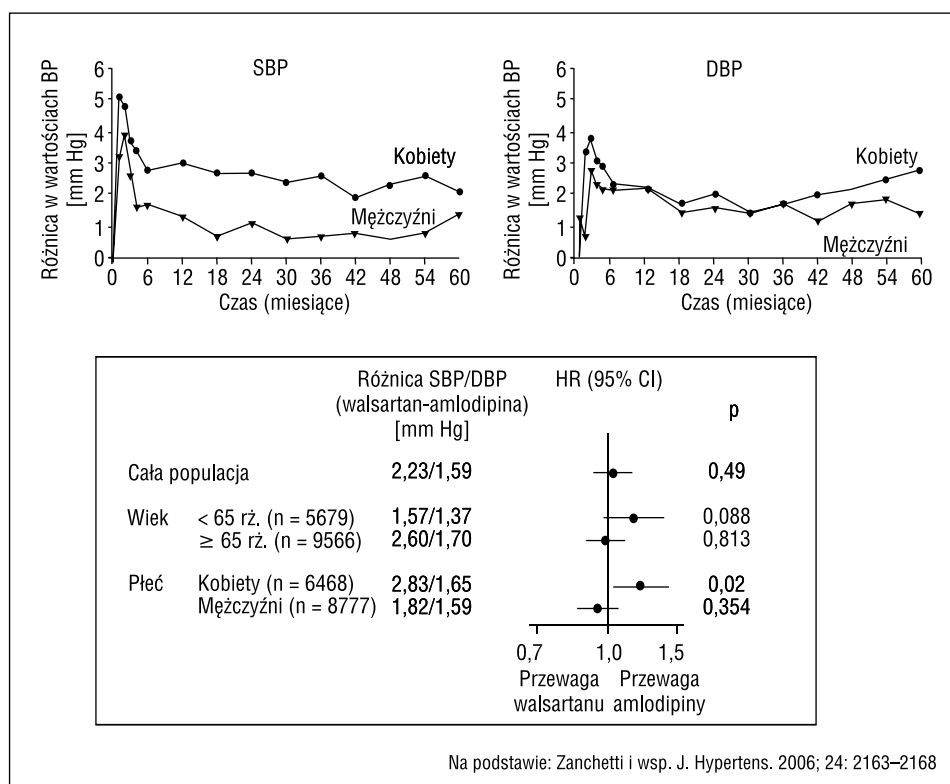
(VALUE) częstość występowania chorób serca i śmiertelność z ich powodu u pacjentów leczonych amlodipiną i walsartanem nie różniła się istotnie w całej populacji badanej, mimo większej redukcji wartości SBP i DBP w grupie pacjentów leczonych antagonistą wapnia. Subanaliza danych z tego badania uwzględniająca wpływ płci na efekty terapii wykazała u kobiet większą redukcję liczby niekorzystnych incydentów w przypadku stosowania amlodipiny, a u mężczyzn w przypadku stosowania walsartanu. Również skuteczność hipotensyjna amlodipiny była większa w grupie kobiet niż to stwierdzono u mężczyzn (ryc. 3) [49].

W innych dużych badaniach klinicznych oceniających skuteczność antagonistów wapnia w nadciśnieniu tętniczym, to jest ALLHAT, INSIGHT, Syst-Eur, STOP-Hypertension-2, NORDIL, czy wspomnianym już wcześniej badaniu ASCOT-BPLA, w większości z nich mających porównywalną liczbę pacjentów obojga płci, nie wykazano podczas obserwacji istotnych różnic między kobietami i mężczyznami w liczbie incydentów sercowo-naczyniowych [34, 50–54].

Diuretyki

Zastosowanie diuretyków w terapii hipotensyjnej w porównaniu z leczeniem za pomocą ACE-I oceniano między innymi w badaniu Winga i wsp. dotyczącym ponad 6000 pacjentów po 65. roku życia. W badaniu tym wykazano przewagę leków blokujących układ RAA nad diuretykami w postaci istotnie większej redukcji liczby incydentów sercowo-naczyniowych lub zgonu, obecnej mimo osiągnięcia podobnej normalizacji ciśnienia tętniczego, i oceniania działania tych leków w populacji stosunkowo niskiego ryzyka (pacjenci włączani do badania prowadzili aktywny tryb życia i niewielu z nich miało incydenty sercowo-naczyniowe w przeszłości). W badaniu tym stwierdzono, że redukcja ta była istotna u obu płci, ale istotnie większa u osób płci męskiej niż kobiet [33]. Niemniej, diuretyki pozostają przydatną grupą leków hipotensyjnych — zwłaszcza w politerapii i w przypadku pacjentek w wieku około- i pomenopauzalnym, kiedy częstym elementem patomechanizmu wzrostu ciśnienia tętniczego jest przewodnienie.

W metaanalizie Klugera i wsp. obejmującej 46 badań populacyjnych z 22 krajów wykazano, że u kobiet w terapii hipotensyjnej znacznie częściej stosowano diuretyki (1,12; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,09–1,15), a ACE-I (0,67; 95% CI: 0,59–0,76), β -adrenolityki (0,82; 95% CI: 0,79–0,85) i antagonistów wapnia (0,85; 95% CI: 0,7–0,95) znacznie rzadziej niż w terapii hipotensyjnej u mężczyzn. Częstość stosowania działających

**Rycina 3.** Wyniki badania VALUE**Figure 3.** Results of the VALUE study

ośrodkowo α -agonistów (metyldopy, klonidyny), bezpośrednich wazodylatorów (hydralazyna i dihydralazyna) oraz rezerpiny było podobne u obu płci [11]. Częstsze stosowanie diuretyków u pacjentów płci żeńskiej stwierdzono również w badaniu Framingham [4]. W badaniu *Women's Health Initiative* (WHI) dotyczącym wyłącznie kobiet 37,8% badanych pacjentek miało nadciśnienie, spośród nich 64,3% było leczonych farmakologicznie, w tym diuretyki przyjmowało 44,3% pań w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, a 14% jako jedyny lek. Dla porównania — w monoterapii antagonistów wapnia przyjmowało 16%, ACE-I 14%, a β -adrenolityki 9%. W monoterapii diuretyki okazały się najsukcesowniej-
sze hipotensyjnie w tym badaniu [3].

Z powyższych trzech badań wynika, że u kobiet znacznie rzadziej niż u mężczyzn stosuje się β -adrenolityki, ACE-I, sartany — leki istotnie poprawiające rokowanie w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Tymczasem kobiety mają lepsze rokowanie tylko w przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, w populacji poniżej 60. roku życia. W przypadku populacji starszej — po 60. roku życia, lub gdy dojdzie do powikłań na przykład w postaci zawału serca, gdy konieczne jest pomostowanie aortalno-wieńcowe lub przeszczepienie interwencji wień-

cowa, to właśnie płeć żeńska jest obciążona większą śmiertelnością niż mężczyźni. Najprawdopodobniej jest to związane z niedocenianiem wagi problemu chorób sercowo-naczyniowych u kobiet i mniej intensywnym leczeniem farmakologicznym niż jest wskazane, a stosowane częściej w sposób adekwatny do ryzyka w przypadku mężczyzn [20, 55].

Różnice w częstości i rodzaju działań niepożądanych leków hipotensyjnych

Profil i częstość występowania działań niepożądanych leczenia hipotensyjnego różni się w zależności od płci. W badaniu *Treatment of Mild Hypertension Study* (TOMHS) raportowana przez pacjentów częstość występowania działań niepożądanych była dwa razy większa w przypadku kobiet niż u mężczyzn [56]. Biochemiczna odpowiedź na leki może być zależna od płci. Stwierdzono, że w przypadku terapii diuretykami u kobiet częściej dochodzi do hiponatremii i hipokaliemii, a u mężczyzn do objawów dny moczanowej. U kobiet około 1,5–2 razy częściej występuje kaszel jako działanie niepożądane stosowania ACE-I [14, 57], częściej dochodzi do obwodowych obrzęków w przypadku terapii lekami

z grupy antagonistów wapnia, a stosowanie minoksydylu może indukować pojawienie się hirsutyzmu [56]. U kobiet problem zaburzeń sfery seksualnej wydaje się niewielki w porównaniu z danymi raportowanymi w badaniach z udziałem mężczyzn (głównie zaburzenia erekcji), ale trudno ocenić, w jakim stopniu jest to efekt pomijania tego tematu w badaniach klinicznych dotyczących płci żeńskiej (problem u kobiet jest nieco mniej ewidentny niż w przypadku mężczyzn) [5].

Skuteczność leków hipotensyjnych w zależności od płci

Poniżej przedstawiono trzy metaanalizy z ostatnich lat mające na celu ocenę skuteczności poszczególnych grup leków hipotensyjnych i korzyść z normalizacji ciśnienia tętniczego za ich pomocą w zależności od płci pacjentów.

Metaanaliza Turnbulla i wsp. objęła ponad 103 000 mężczyzn i ponad 87 000 kobiet z 31 randomizowanych badań klinicznych. W przypadku wszystkich analizowanych porównań uzyskany stopień redukcji wartości ciśnienia tętniczego był porównywalny u obu płci. Oceniano różne algorytmy leczenia zastosowane we włączonych do metaanalizy badaniach — oparte na ACE-I, sartanach, antagonistach wapnia albo β -adrenolitykach lub diuretykach. Nie wykazano na podstawie analizowanych danych istotnych różnic między płciami w częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (pierwotny złożony punkt końcowy), ani w skuteczności poszczególnych algorytmów leczenia w redukcji liczby tych incydentów, jak również w stopniu obniżania wartości ciśnienia tętniczego [58].

Podobne wnioski wynikają z badania *Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials* (INDANA) — metaanalizy 7 badań klinicznych obejmującej prawie 21 000 kobiet i 20 000 mężczyzn włączonych do badań w latach 1972–1990. U kobiet stwierdzono istotną redukcję liczby udarów i punktu końcowego złożonego z poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, a u mężczyzn wszystkich ocenianych punktów końcowych (śmiertelność, częstość występowania incydentów wieńcowych i częstość występowania udaru mózgu oraz częstość występowania wszystkich poważnych incydentów sercowo-naczyniowych), przy czym korzyść ta wynikała głównie z redukcji ryzyka względem osób nieleczonych [59].

Saessen i wsp. w metaanalizie wykazali skuteczność terapii hipotensyjnej w postaci redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności u obu płci, ale

istotnie większą w przypadku mężczyzn niż kobiet. Metaanaliza ta dotyczyła tylko 3 badań oraz populacji pacjentów w starszym wieku z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym [8].

Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia u kobiet

Jak widać z powyższego zestawienia — mimo różnic między kobietami i mężczyznami w budowie ciała, gospodarce hormonalnej i fizjologii układu krążenia, a także w farmakokinetyce poszczególnych grup leków, nie stwierdzono do tej pory w sposób jednoznaczny, ani w dużych badaniach klinicznych, ani w metaanalizach, istotnych różnic między płciami, które uzasadniałyby przedkładanie jednej grupy leków hipotensyjnych nad inne w terapii nadciśnienia u kobiet, jeżeli tylko osiągnięta jest kontrola wartości ciśnienia tętniczego. Na tej podstawie oparto zalecenia w wytycznych *European Society of Hypertension* (ESH) i *European Society of Cardiology* (ESC), według których nadciśnienie tętnicze u kobiet i mężczyzn (z wyjątkiem nadciśnienia w ciąży) powinno być leczone według tych samych zasad. Dla kobiet nieciążarnych obowiązuje ta sama klasyfikacja, te same cele terapeutyczne i wytyczne leczenia nefarmakologicznego i farmakologicznego nadciśnienia tętniczego, jak dla ogółu populacji [22, 23]. Według wytycznych, jako lek pierwszego rzutu u kobiet można zastosować preparat z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych, z uwzględnieniem indywidualnego stanu zdrowia pacjentki, ewentualnych chorób lub stanów współistniejących, które mogłyby wpłynąć na skuteczność terapii lub z powodu których stan chorej mógłby się pogorszyć na skutek źle dobranego leku hipotensyjnego. Jeżeli jeden lek jest niewystarczający, nie należy forsować dawki w monoterapii ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy miernym efekcie hipotensyjnym, lecz dodać drugi lub kolejny lek o innym mechanizmie działania. Możliwe jest rozpoczynanie terapii hipotensyjnej od dwóch leków jednocześnie, w dawkach odpowiednio dobranych do wartości ciśnienia tętniczego u pacjentki [22, 23].

Niemniej, wybierając lek hipotensyjny dla kobiety, należy zwrócić uwagę na pewne problemy, które z racji płci mogą się pojawić.

Istotną kwestią jest wiek pacjentki. W przypadku kobiet młodych, niezamierzających zająć w ciąży, biorąc pod uwagę zwiększoną aktywność układu współczulnego, wskazane byłyby zwłaszcza leki z grupy β -adrenolityków. Ze względu na możliwość

zajścia w ciążę i wówczas oddziaływania lekami na płód należy unikać preparatów z grupy ACE-I oraz leków blokujących receptory dla AT II, jeśli nie jest równocześnie stosowana skuteczna metoda antykoncepcji. W przeszłości sądzono, że teratogenne działanie tych leków dotyczy głównie II i III trymestru ciąży. Wyniki ostatnich badań pokazują jednak, że zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dziecka w przypadku stosowania leków działających poprzez układ RAA dotyczy całego okresu trwania ciąży, również I trymestru [60, 61]. Jeżeli kobieta planuje ciążę, najbezpieczniejszym lekiem dla rozwijającego się płodu, zwłaszcza w I trymestrze ciąży, jest α -metyldopa. Niestety, ma ona krótki czas półtrwania i wymaga 3-krotnego podawania w ciągu doby, co często jest przyczyną stosowania tego leku dopiero wówczas, gdy kobieta już w ciążę zajdzie. Poza α -metyldopą, względnie bezpiecznymi lekami w okresie starania się o dziecko wydają się leki z grupy antagonistów wapnia, na przykład amlodipina, lub w drugiej kolejności — ze względu na ryzyko hipotrofii lub bradykardii u płodu — β -adrenolityki, czyli metoprolol albo α - i β -adrenolityk — labetalol (trudno dostępny w Polsce). Według wytycznych, trzecią opcją jest diuretyk tiazydowy i możliwość kontynuacji terapii tym lekiem również w ciąży, ale jest to ryzykowne ze względu na możliwość odwodnienia i dodatkowego upośledzenia przepływów w obrębie krążenia maciczno-łożyskowego [62, 63].

Podsumowując, u pacjentek w wieku rozrodczym najlepszym lekiem wydaje się antagonistą wapnia — jeśli kobieta planuje ciążę, ewentualnie β -adrenolityk — jeśli w ciążę raczej zejść nie zamierza.

Z kolei u kobiet w bardziej zaawansowanym wieku lekiem I rzutu w terapii hipotensyjnej może być lek blokujący układ RAA (ACE-I lub sartan), a w podeszłym wieku diuretyk tiazydowy lub antagonistą wapnia, ewentualnie w połączeniu z lekiem blokującym układ RAA.

Z badań epidemiologicznych wynika, że kobiety w leczeniu hipotensyjnym najczęściej otrzymują diuretyki [11]. Jest to uzasadnione w przypadku kobiet otyłych i w starszym wieku z powodu większej tendencji do retencji płynów w tej grupie chorych, jak również ze względu na pozytywny wpływ tiazydów na wydalanie wapnia z moczem, a przez to na gospodarkę wapniowo-fosforanową, co zmniejsza ryzyko osteoporozy. Udowodniono, że stosowanie diuretyków zmniejsza ryzyko złamań w lokalizacjach typowych, na przykład w obrębie szyjki kości udowej [21]. Negatywny wpływ tiazydów na gospodarkę lipidową i węglowodanową oraz ryzyko hiperkalemii maleją przy odpowiedniej redukcji dawki bez znacz-

nej różnicy w efektywności hipotensyjnej tych leków, zaś indapamid — lek tiazydopodobny — nie ma istotnego wpływu na metabolizm lipidów i węglowodanów w ogóle.

Przesłanki do zastosowania ACE-I u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w starszym wieku stanowią: zwiększenie wraz z wiekiem sztywności aorty i dużych naczyń tętniczych, wzrastające gwałtownie po menopauzie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego i nerek, w których ta grupa leków jest szczególnie wskazana, oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych, to jest hiperlipidemii i hiperglikemii, których ACE-I nie nasilają (w przeciwieństwie do tiazydów i β -adrenolityków) [64, 65]. Dodatkowo pozytywną cechą ACE-I jest fakt, że nie interferują one z hormonalną terapią zastępczą, która — jak się okazało — nie zmniejsza ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ale bywa przydatna w niwelowaniu przykrych dla kobiet objawów wypadania funkcji hormonalnej jajników [20, 66–68]. Problemem może być suchy i męczący kaszel — efekt uboczny ACE-I występujący częściej u kobiet niż u mężczyzn.

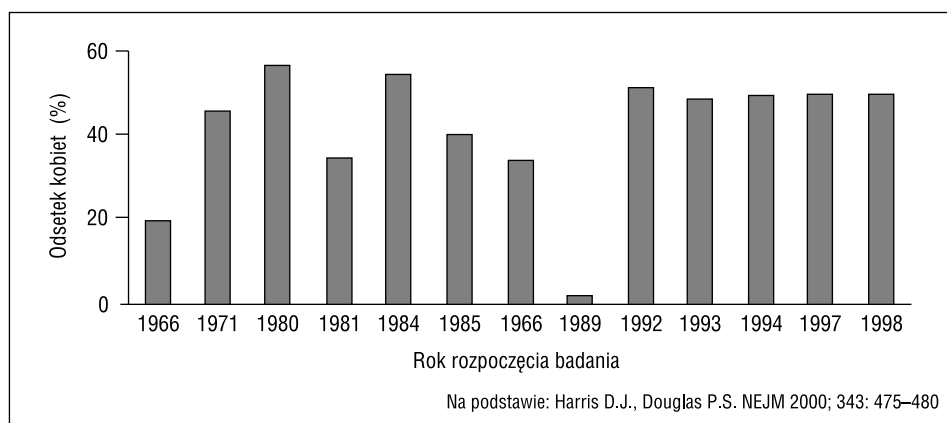
Antagoniści wapnia mają według badań większą skuteczność hipotensyjną u płci żeńskiej niż u mężczyzn, nie wpływają na metabolizm wapnia, lipidów i węglowodanów, stanowiąc dzięki temu dobrą alternatywę w terapii hipotensyjnej u kobiet.

Wybierając lek hipotensyjny dla pacjentki w wieku pomenopauzalnym, należy pamiętać o tym, że u kobiet w porównaniu z mężczyznami większe jest ryzyko wystąpienia udaru mózgu niż skurczowej niewydolności serca. Z tego względu diuretyki, ACE-I lub sartany wydają się bardziej wskazane niż inne grupy leków. Z kolei wytyczne dotyczące leczenia u osób starszych (powyżej 60. rz.) z często w tej grupie wiekowej występującym izolowanym nadciśnieniem skurczowym sugerują stosowanie w pierwszej kolejności diuretyków tiazydowych, antagonistów wapnia lub ewentualnie ACE-I. Rozwiązaniem może być stosowanie terapii skojarzonej za pomocą mniejszych dawek leków z tych grup: diuretyków, ACE-I (ewentualnie w razie nietolerancji — sartanów) i antagonistów wapnia. W badaniu Safara i wsp. dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego małą dawką perindoprilu i indapamidu uzyskano odpowiednią reakcję hipotensyjną bez zwiększenia ryzyka wystąpienia hipokalemii. Efekt takiej terapii był silniej zaznaczony u kobiet z wyjściowo wyższym SBP i ciśnieniem tętna, czyli cechami typowymi dla kobiet po menopauzie [69].

Ostatnio opublikowane wyniki badania *Hypertension In the Very Elderly Trial* (HYVET) — randomizowanego, kontrolowanego placebo i przeprowadzo-

Tabela I. Śmiertelność całkowita i częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w populacji badania HYVET
Table I. Mortality and incidence of cardiovascular complications in the population of the HYVET study

	n	Śmiertelność całkowita HR (95% CI)	Zdarzenia sercowo-naczyniowe HR (95% CI)
Mężczyźni	1519	0,82 (0,62–1,11)	0,69 (0,50–0,96)
Kobiety	2326	0,77 (0,66–0,99)	0,65 (0,49–0,88)
Wcześniejsze powikłania sercowo-naczyniowe	452	0,76 (0,48–1,20)	0,77 (0,46–1,29)
Bez powikłań sercowo-naczyniowych w historii	3393	0,81 (0,65–0,99)	0,65 (0,51–0,83)



Rycina 4. Odsetek kobiet w badaniach dotyczących nadciśnienia tętniczego prowadzonych w ramach funduszy National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) w latach 1966–1998

Figure 4. Percentage of women in studies concerning the problem of arterial hypertension funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) between 1966 and 1998

nego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby — podkreślają potrzebę kontynuacji terapii i utrzymania w normie wartości ciśnienia tętniczego również po przekroczeniu przez pacjenta granicy 80 lat. W badaniu tym stwierdzono, że leczenie nadciśnienia tętniczego za pomocą indapamidu o przedłużonym uwalnianiu z opcjonalnym dołączeniem perindoprilu, jeśli ciśnienie nie było wystarczająco kontrolowane, redukuje częstość udarów mózgu o 30%, śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn o 21%, a niewydolność serca o 64% [70]. Wyniki badania HYVET wskazują na indapamid SR jako lek I rzutu u osób w zaawansowanym wieku z ewentualnym dołączeniem perindoprilu w terapii skojarzonej. Subanaliza tego badania dotycząca różnic między płciami wykazała istotny statystycznie wpływ indapamidu SR na zmniejszenie śmiertelności całkowitej właśnie u kobiet (tab. I) [71]. Biorąc jednocześnie pod uwagę przytoczone wcześniej wyniki badania ANBP-2, zastosowanie diuretyku tiazydowego w podeszłym wieku wydaje się właściwe zwłaszcza w przypadku kobiet [33].

Wpływ płci na częstość występowania, przebieg, częstość powikłań i śmiertelność różnych chorób ser-

cowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego i jego powikłań jest przedmiotem badań od wielu lat. Mimo to brakuje dobrze zaprojektowanych, dużych badań klinicznych dotyczących tego tematu i oceny wpływu płci na skuteczność poszczególnych grup leków hipotensyjnych w redukcji ciśnienia tętniczego i liczby powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia. Dostępne dane pochodzą zazwyczaj z małych badań lub z badań, w których analizy dotyczące różnic między płciami wykonywane są jako dodatkowe — w podgrupach lub *post hoc* (większość badań przytaczanych powyżej). Istotny jest również fakt, że w większości z nich kobiety nie stanowiły licznie odpowiednio reprezentatywnej populacji, żeby móc bezpośrednio porównać wyniki z uzyskanymi u mężczyzn (ryc. 4) [72]. Metaanalizy mają również swoje ograniczenia, takie jak niejednorodność grup badanych czy różne stosowane w badaniach algorytmy postępowania hipotensyjnego i pozahipotensyjnego (leczenie przeciwpłytkowe, hipolipemizujące i inne, w zależności od współistniejących stanów chorobowych) zmieniające się na przestrzeni lat [14, 72]. Nadal brakuje badań, w których

określono by dla poszczególnych leków hipotensyjnych kształt krzywych dawka–ciśnienie tętnicze, oddzielnie dla SBP i DBP, z uwzględnieniem płci, wzrostu i masy ciała pacjenta. Dopiero tak zaplanowane badania odpowiedziałyby w pełni na pytanie o specyficzne dla płci różnice w odpowiedzi na leczenie hipotensyjne. Może się wówczas okazać, że dzisiejsze, jednakowe dla obu płci wytyczne leczenia hipotensyjnego będą wymagały weryfikacji.

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego u kobiet pojawiają się, w porównaniu z mężczyznami, ze średnio 10-letnim opóźnieniem — jest to związane ochronnym wpływem estrogenów utrzymującym się do czasu menopauzy. Problem nadciśnienia tętniczego u osób młodych i w średnim wieku również dotyczy w większym stopniu mężczyzn niż kobiet. Po wygaśnięciu czynności hormonalnej jajników częstość występowania nadciśnienia tętniczego u kobiet szybko wzrasta i w populacji osób po 60. roku życia jest ona większa niż ma to miejsce u mężczyzn w tym samym wieku. Ogólne wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym u kobiet nie różnią się od obowiązujących dla populacji ogólnej. Dla kobiet nieciążarnych obowiązuje ta sama klasyfikacja, cele terapeutyczne oraz wytyczne leczenia nefarmakologicznego i farmakologicznego nadciśnienia tętniczego, jak dla ogółu populacji. Według zaleceń, jako lek pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet można zastosować preparat z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych, z uwzględnieniem ewentualnych chorób lub stanów współistniejących u pacjentki. W metaanalizach i większości dużych badań klinicznych nie stwierdzono istotnych różnic między płciami w zakresie efektywności hipotensyjnej oraz stopnia redukcji ryzyka powikłań nadciśnienia dla poszczególnych grup leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym. Niemniej, różnice anatomiczne i fizjologiczne między płciami mogą się przekładać na różnice w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i w związku z tym wpływać na efektywność i bezpieczeństwo stosowanego leczenia hipotensyjnego. Istotną kwestią jest również wiek pacjentki. Istnieją przesłanki teoretyczne, potwierdzone pojedynczymi doniesieniami z badań klinicznych, że u kobiet w okresie rozrodczym najwłaściwszą grupą leków wydają się leki z grupy antagonistów wapnia — ze względu na ich dużą skuteczność hipotensyjną, większą u płci żeńskiej niż męskiej, lub β -adrenolityki — ze względu

na istotną komponentę układu współczulnego w patofizjologii nadciśnienia u osób młodych. Leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) można bezpiecznie stosować tylko w przypadku jednocześnie stosowanej skutecznej metody antykoncepcji. U kobiet w wieku około i pomenopauzalnym bardziej uzasadnione wydaje się stosowanie w pierwszej kolejności (pojedynczo lub w politerapii): inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub sartanów (leki niemające negatywnego oddziaływania na metabolizm węglowodanów i lipidów, korzystnie wpływające na przebudowę ścian naczyń i serca, zmniejszające ryzyko powikłań), diuretyków (ze względu na często występującą retencję płynów) lub antagonistów wapnia (dobra odpowiedź hipotensyjna u kobiet, lepsza niż u mężczyzn). Należy też pamiętać, że u kobiet większe jest ryzyko wystąpienia udaru mózgu niż ostrego zespołu wieńcowego w porównaniu z mężczyznami. Nadal brakuje dużych badań klinicznych zaprojektowanych w celu oceny różnic między płciami w efektywności i bezpieczeństwie stosowanego leczenia hipotensyjnego, dostępne dane pochodzą w większości z metaanaliz i subanaliz badań, w których wśród badanych zdecydowanie przeważają mężczyźni.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leczenie hipotensyjne, kobiety, różnice pomiędzy płciami
Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 5, strony 349–361.

Piśmiennictwo

1. Cutler J.A., Sorlie P.D., Wolz M. i wsp. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension* 2008; 52 (5): 818–827.
2. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294: 446–472.
3. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. i wsp. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780–789.
4. Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 year follow-up of the Framingham population. *Am. Heart J.* 1986; 111: 383–390.
5. Igho-Pemu P., Ofili E. Hypertension in women — part I. *J. Clin. Hypertens.* 2008; 10 (5): 406–410.
6. Benetos A., Zureik M., Morcet J. i wsp. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 673–680.
7. Benetos A., Thomas F., Safar M.E. i wsp. Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 163–168.
8. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. i wsp. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872.

9. Wolf H.K., Tuomilehehto J., Kuulasmaa K. i wsp. Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO MONICA project. *J. Hum. Hypert.* 1997; 11: 733–742.
10. Ong K.L., Cheung B.M.Y., Man Y.B. i wsp. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007; 49: 69–75.
11. Klungel O.H., de Boer A., Paes A. i wsp. Sex differences in the pharmacological treatment of hypertension: a review of population-based studies. *J. Hypertens.* 1997; 15: 591–600.
12. Meibohm B., Beierle I., Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41: 329–342.
13. Anderson G.D. Sex and racial differences in pharmacological response. Where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J. Women's Health* 2005; 14: 19–29.
14. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. i wsp. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1585–1595.
15. Legato M. Gender and the heart: sex-specific differences in normal anatomy and physiology. *J. Gend. Specif. Med.* 2000; 3: 15–18.
16. Safar M.E., Smulyan H. Hypertension in women. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 82–87.
17. Messerli F.H., Garavaglia G.E., Schmieder R.E. i wsp. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 158–161.
18. Karpanou E.A., Vyssoulis G.P., Georgoudi D.G. i wsp. Ambulatory blood pressure changes in the menstrual cycle of hypertensive women. Significance of plasma renin activity values. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6 (8): 654–659.
19. Fontbonne A. Insulin: a sex hormone for cardiovascular risk? *Circulation* 1991; 84: 1442–1444.
20. Suchecka-Rachoń K. Nadciśnienie tętnicze w okresie przed- i pomenopauzalnym. W: *Choroby serca u kobiet — pod red. G. Święteckiej*. Wyd. Via Medica, Gdańsk 2000: 264–281.
21. Januszewicz A., Kabat M. Leczenie nadciśnienia tętniczego w świetle odrębności patofizjologicznych. W: *Choroby serca u kobiet — pod. red. Grażyny Święteckiej*. Wyd. Via Medica, Gdańsk 2000: 317–329.
22. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
23. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1–38.
24. Lewis C.I., Grandits G.A., Flack J. i wsp. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage diastolic hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 377–385.
25. Nestel P.J., Clinton P.M., Noakes M. i wsp. Enhanced blood pressure response to dietary salt in elderly women, especially those with small waist:hip ratio. *J. Hypertens.* 1993; 11 (12): 1387–1394.
26. Stramba-Badiale M., Priori S.G. Gender-specific prescription for cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1571–1572.
27. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
28. Packer M., Coats J.S., Fowler M.B. i wsp. z Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS). Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 22: 1651–1658.
29. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. i wsp. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375–380.
30. Ghali J.K., Piña I.L., Gottlieb S.S. i wsp. Metoprolol CR/XL in Female Patients With Heart Failure Analysis of the Experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1585–1591.
31. Fischer M., Baessler A., Schunkert H. i wsp. Renin-angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 672–677.
32. Harrison-Bernard L.M., Schulman I.H., Raji L. Postovariectomy hypertension is linked to increased renal AT1 receptor and salt sensitivity. *Hypertension* 2003; 42: 1157–1163.
33. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan P. i wsp. z Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 583–592.
34. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-BP Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
35. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145–153.
36. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
37. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
38. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. i wsp. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
39. Baruch L., Glazer R.D., Aknay N. i wsp. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am. Heart J.* 2004; 148 (6): 951–957.
40. Meredith P.A., Ostergren J., Anand I. i wsp. Clinical outcomes according to baseline blood pressure in patients with a low ejection fraction in the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) Program. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (24): 2000–2007.
41. McMurray J., Solomon S., Pieper K. i wsp. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (4): 726–733.

42. Dickstein K., Kjekshus J. i wsp. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360 (9335): 752–760.
43. Pitt B., Williams G., Remme W. i wsp. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2001; 15 (1): 79–87.
44. Randomized Aldactone Evaluation Study Group. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am. J. Cardiol.* 1996; 78 (8): 902–907.
45. Krecic-Shepard M.E., Park K., Barnas C.R. i wsp. Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 68: 130–142.
46. Krecic-Shepard M.E., Barnas C.R., Slimko J. i wsp. Faster clearance of sustained release verapamil in men versus women: continuing observations on sex-specific differences after oral administration of verapamil. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 68: 286–292.
47. Kloner R.A., Sowers J.R., DiBona G.F. i wsp. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77 (9): 713–722.
48. Kjeldsen S.E., Kolloch R.E., Leonetti G. i wsp. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment*. *J. Hypertens.* 2000; 18 (5): 629–642.
49. Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S. i wsp. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2163–2168.
50. ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
51. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. i wsp. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–372.
52. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. i wsp. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and non-sustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1139–1144.
53. Hansson L., Lindholm L.H., Ekborn T. i wsp. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756.
54. Kjeldsen S.E., Hedner T., Syvertsen J.O. i wsp. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1231–1237.
55. Jenkins J.S., Flaker G.C., Nolte B. i wsp. Causes of higher in-hospital mortality in women than men after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 319–322.
56. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. i wsp. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Final results. *Treatment of Mild Hypertension Study Research Group*. *JAMA* 1993; 270 (6): 713–724.
57. Os I., Bratland B., Dahlöf B. i wsp. Female as an important determinant of lisinopril induced cough. *Lancet* 1992; 339: 359–372.
58. Turnbull F., Woodward M., Neal B. i wsp. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2669–2680.
59. Gueyffier F., Bouillon F., Boissel J.P. i wsp. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A metaanalysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 761–767.
60. Burrows R.F., Burrows E.A. Assessing the teratogenic potential of angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 38 (3): 306–311.
61. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G. i wsp. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (23): 2443–2451.
62. Cohen D.L., Townsend R.R. What is the best drug to prescribe for a young woman in her childbearing years with essential hypertension? *J. Clin. Hypertens.* 2008; 10 (4): 322–323.
63. Tykarski A., Szczepaniak-Chichel L., Kornacki J., Bręborowicz G.H. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. W: Ciąża wysokiego ryzyka — pod red. G.H. Bręborowicza. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2006: 897–931.
64. Stimpel M., Koch B., Oparil S. Antihypertensive treatment in postmenopausal women: results from the prospective randomized, double-blind controlled study comparing an ACE-inhibitor (Moexipril) with a diuretic (Hydrochlorothiazide). *Cardiology* 1998; 89: 271–276.
65. Staszczuk M., Gmiński J. Leczenie nadciśnienia u kobiet po menopauzie. *Przegl. Lek.* 1997; 54: 789–792.
66. Hulley S., Grady D., Bush T. i wsp. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
67. Koch B., Oparil S., Stimpel M. Co-administration of an ACE-inhibitor (Moexipril) and hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 337–342.
68. Blacher J., Raison J., Amah G. i wsp. Increased arterial dispensability in postmenopausal hypertensive women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE-inhibitor moexipril. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1998; 12: 409–414.
69. Safar M.E., Myers M.G., Leenen F. i wsp. Gender influence on the dose-ranging of a low-dose perindopril-indapamide combination in hypertension: effect on systolic and pulse pressure. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1653–1661.
70. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
71. Beckett N.S. i wsp. ESH Congress 2008; PS 38.
72. Harris D.J., Douglas P.S. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 475–480.